

OS RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

NELSON MARQUES^{1,2}
MIRIAN DAVID MARQUES^{1,3}
ANA AMÉLIA BENEDITO-SILVA¹
LUIZ MENNA-BARRETO¹

1. Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos, Departamento de Fisiologia e Biofísica - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
3. Museu de Zoologia, Universidade de São Paulo.

RESUMO

Na presente revisão são abordados alguns conceitos culturais sobre o tempo e discute-se a existência dos ritmos biológicos e a institucionalização da Cronobiologia como disciplina científica. São apresentados conceitos fundamentais e aplicações da Cronobiologia e discutem-se a importância e o futuro da Cronobiologia enquanto disciplina científica.

UNITERMOS: cronobiologia, ritmos biológicos, história, tempo.

ABSTRACT

Cultural aspects of the concept of time, the existence of biological rhythms and the institutionalization of Chronobiology as scientific discipline are discussed. Fundamental concepts and applications of Chronobiology are presented and the importance and future of Chronobiology as scientific discipline are also discussed.

1. Conceitos culturais sobre o tempo

Desde os tempos mais antigos o Homem tem observado que plantas e animais, incluindo ele próprio, apresentam atividades periodicamente recorrentes, ou seja, atividades que se repetem com certa regularidade no tempo. Os ciclos de atividade/repouso (e/ou sono) observados nos animais, plantas e na espécie humana, assim como os ciclos reprodutivos das diversas espécies são exemplos claros destes eventos periódicos, constituindo hoje o que chamamos de ciclos ou ritmos biológicos.

A percepção sobre a existência dos ritmos biológicos faz parte da história da cultura humana e tem claras expressões no pensamento filosófico e religioso da humanidade ao longo de sua História. Podem citar-se vários exemplos nas civilizações islâmica, egípcia, românica, judeu-cristã, chinesa e indiana. Os diversos conceitos culturais sobre o tempo moldam de forma sutil a própria história da civilização. A percepção circular do tempo e uma filosofia de metamorfoses contínuas e repetitivas constroem parâmetros da civilização na China e na Índia diferentes daqueles desenvolvidos pela civilização ocidental.

Já no 19 século antes de Cristo, naturalistas e filósofos chineses observavam transformações evolucionárias nos organismos vivos (Luce, 1971a e b). Para os hindus, o universo, o mundo e a ordem social eram eternas, vivendo num domínio temporal caracterizado por um senso de permanência ou de vir-a-ser. A vida, sendo reciclada de forma infinita, torna a história menos significativa e a biografia de cada indivíduo é meramente um momento transiente do processo de continuidade permanente.

Por outro lado, o conceito de transiência do mundo físico no budismo japonês, leva a uma apreciação diferente da realidade. 0

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

tempo não é absoluto, nem uma categoria objetiva e sim um processo que leva a mudanças da natureza. A realidade última é aquela que vemos e vivenciamos (Luce, 1971b).

Como contraste à idéia de fluxos repetitivos e circulares a civilização ocidental (judeu-cristã, principalmente) construiu uma percepção do tempo essencialmente linear. O fluxo do tempo acredita-se que deva começar em algum ponto específico do contínuo espaço-tempo. Não é à toa que as pessoas no século XVII acreditavam piamente na datação do bispo de Ulsher, para a criação do Universo, como tendo ocorrido precisamente no dia 6 de outubro do ano 4004 antes de Cristo!!!

A linearidade temporal do pensamento ocidental leva diretamente a conceitos de auto-colocação no universo, à intensa individualidade e a filosofias de causa e efeito. Evidentemente todas estas noções se tornaram alicerces e instrumentos para o desenvolvimento da ciência ocidental.

Percebemos, portanto, ao longo de toda a história da humanidade quanto os conceitos culturais de tempo sempre tiveram uma influência dominante sobre cada um dos indivíduos e sobre os diversos desenvolvimentos sociais. Na medicina, mesmo que primitiva, podemos perceber claramente como os povos antigos já tinham noção da ritmicidade biológica, quando conectavam a vida humana e suas características de saúde e doença aos ciclos geofísicos naturais. A influência de ciclos ambientais sobre o organismo humano é conhecida desde longa data. Os deslocamentos periódicos dos corpos celestes foram, em antigas culturas, elementos importantes para prognósticos sobre saúde e enfermidade. A relação entre as estações do ano e o aparecimento de certas doenças ocupa um lugar importante nos trabalhos de Hipócrates e de sua escola médica na ilha de Cós, já no fim do século V a.C. (Hipócrates, in Littré, 1840 e 1844). A visão de uma medicina integrada às leis universais da natureza (unindo medicina e filosofia num modo de ver o mundo) permite olhar o estado de saúde do homem como a harmonia de elementos básicos naturais na qual a doença não pode ser vista como um problema isolado. O médico deveria auxiliar a natureza a ajudar a si mesma, restaurando o equilíbrio do progresso rítmico da vida, perturbado pela doença. Não é gratuito que Hipócrates tenha descrições precisas sobre a existência de dias críticos para o aparecimento e desenvolvimento de diver-

dos padecimentos (Hipócrates, in Littré, 1840 e 1844). A terapia deveria envolver ciclos de tratamento, os pacientes não deveriam comer ou tomar as mesmas ervas todos os dias e nem realizar os mesmos exercícios a cada dia e sim com repetições variadas (Hipócrates, in Littré, 1840 e 1844; Luce, 1971b).

Bem mais recentemente, durante a Idade Média, o conhecimento dos dias favoráveis para administrar poções e praticar sangrias chegaram a ser elementos de uso corrente na prática médica (Sacrobosco, in Thorndike, 1949). Nos séculos XVIII e XIX a medicina paulatinamente se move dos conceitos anteriores de conjunto e integração (e portanto da recorrência e ciclicidade) para uma concentração cada vez maior nos diversos sistemas e partes de um conjunto. No entanto, já no fim do século XIX, a ciência médica praticamente não considera mais o paciente no seu contexto natural e ambiental e sim se aprofunda no estudo e conhecimento sobre os processos e dos microrganismos que causam as doenças, que eram as forças externas misteriosas dos antigos.

2. Os ritmos biológicos e a cronobiologia

Sabemos hoje que todas as formas de vida exibem alterações (fisiológicas e/ou comportamentais) com certos padrões reprodutíveis e repetitivos. Estes podem ser observados nos processos bioquímicos e fisiológicos fundamentais; são observados em características morfológicas e estruturais e em certos padrões comportamentais (como o comer, o beber, a interação social, a reprodução, etc.). Algumas vezes estas alterações e repetições são aparentes pela simples tabulação de dados ou vistas em gráficos construídos em função do tempo. Estas informações, no entanto, às vezes não são suficientes para uma validação rigorosa e há a necessidade de uma descrição quantitativa destes fenômenos repetitivos. Tecnicamente falando, alterações recorrentes serão descritas como ritmos somente quando um componente periódico de séries temporais biológicas seja demonstrado por métodos de estatística inferencial com características quantificadas objetivamente (tais como o período, a frequência, a fase, a amplitude, a forma da onda, etc.). As questões relacionadas com o tempo biológico são respondidas por uma nova área da Biologia chamada de Cronobiologia (Burns, 1975; Cornélissen et al., 1989; Garfield,

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

1988; Halberg, 1969 e 1973; Kalmus, 1988). A Cronobiologia é a ciência que quantifica e estuda objetivamente os mecanismos da estrutura temporal biológica, incluindo as manifestações rítmicas dos seres vivos, os chamados ritmos biológicos (Cipolla-Neto et al., 1988; Halberg, 1969 e 1983; Marques et al., 1989).

As atividades recorrentes (e/ou ritmos) dos organismos vivos têm períodos distribuídos em uma grande gama de intervalos, de alguns ciclos por segundo, ou mesmo frações de segundo (como por exemplo, as descargas elétricas no sistema nervoso) até ciclos com períodos muito longos de meses ou anos (como por exemplo, ciclos larvais em cigarras e o florescimento do bambu chinês).

Alguns ritmos biológicos têm períodos próximos aos de alguns ciclos geofísicos, tais como os relacionados com a rotação da Terra em torno do seu eixo (dia-noite, claro-escuro) ou sua revolução em torno do Sol (estações do ano) (tabela I).

TABELA I
Termos em uso para definir os diversos ritmos biológicos

REGIÃO DE FREQUÊNCIA	INTERVALO
ultradiano	$\tau < 20 \text{ h}$
cicadiano	$20 \text{ h} \leq \tau \leq 28 \text{ h}$
diano	$23,8 \text{ h} \leq \tau \leq 24,2 \text{ h}$
infradiano	$\tau > 28 \text{ h}$
circasseptano	$\tau = 7 \pm 3 \text{ d}$
circadisseptano	$\tau = 14 \pm 3 \text{ d}$
circavigintano	$\tau = 21 \pm 3 \text{ d}$
circatrigintano	$\tau = 30 \pm 5 \text{ d}$
circanual	$\tau = 1 \text{ y} \pm 2 \text{ m}$

LEGENDA:

Os termos foram criados por analogia com aqueles usados em física. Assim como as frequências maiores do que as frequências audíveis ou visíveis são chamadas de ultrassom e ultravioleta, as frequências maiores do que 1 ciclo por 20 horas são chamadas de ultradianas. Pela mesma razão, as frequências menores do que aquelas audíveis ou visíveis são chamadas de infrassom ou infravermelho, os ritmos com frequências menores do que um ciclo por 28 horas são designadas infradianas. = período; h = hora; d = dia; m = meses; a = ano. (Adaptado de Halberg et al., Glossary of Chronobiology, Chronobiologia, 4 (Supl. 1): 41, 1977).

Os ciclos mais intensivamente estudados são aqueles que apresentam ritmos em torno de 24 horas, os chamados ritmos circadianos. O termo circadiano refere-se a um período médio de precisamente 24 h ou de qualquer outra duração entre 20 e 28 horas (Halberg, 1959). É possível demonstrar que praticamente todas as funções dos eucariotos mostram estes ritmos. Ao lado destes, outros ciclos biológicos, tais como ciclos de vigília-sono, pulso, pressão arterial, ciclos respiratórios, desempenho no trabalho, mostram também a grande importância de outras frequências — chamadas ultradianas — apresentando períodos menores do que 20 horas (ou seja, mais do que um ciclo a cada 24 horas). Registros de eletroencefalografia (EEG), eletrocardiografia (ECG) e eletromiografia (EMG), mostram esta classe de ritmos nos sistemas nervoso, cardíaco e respiratório. Por outro lado, a temperatura corporal, alguns componentes do sangue e do sistema imunológico, a excreção de urina e de seus componentes e mesmo a susceptibilidade à ação de drogas, mostram a existência e dependência de um espectro de ritmicidade atuando conjuntamente, envolvendo ritmos de diferentes frequências de forma concomitante (Halberg, 1969 e 1983; Reinberg e Smolensky, 1983).

Além dos ritmos circadianos e ultradianos, há uma outra categoria de ritmos com períodos maiores do que 28 horas — os chamados ritmos infradianos. Entre estes, certas frequências têm maior proeminência do que outras, como por exemplo os chamados ritmos circasseptanos (em torno de 7 dias) (Halberg et al., 1985 e 1986), circamensais (em torno de 30 dias) (Cipolla-Neto et al., 1988; Reinberg e Smolensky, 1983; Minors e Waterhouse, 1981) e os circanuais (em torno de 365 dias) (Aschoff, 1981; Farner, 1985; Follett e Follett, 1981; Pengelley, 1974). Ciclos com períodos ainda mais longos têm sido descritos também para vários organismos. Os mais conhecidos são os ciclos característicos de espécies, tais como o próprio ciclo de vida de cada espécie, ciclos de eclosão e nascimentos, da puberdade, ciclos hormonais e sexuais (como por exemplo, menarca e menopausa na espécie humana), ciclos de envelhecimento e morte. Alguns destes ritmos, como já vimos anteriormente, estão relacionados diretamente a ciclos geofísicos, como os relacionados ao movimento das marés (ritmos circamarés), da Lua (circalunares) e em torno do Sol (circanuais ou sazonais). Outros, no entanto, não apresentam nenhuma correlação com fatores ambientais conhecidos, como por exemplo os ritmos com períodos de 7 dias, chamados de ritmos circasseptanos (Hal-

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

berg et al., 1985 e 1986). Os ritmos circatrigintanos incluem todos os ciclos bem conhecidos em mulheres, tais como os ciclos menstruais e comportamentais encontrados mesmo antes da menarca e depois da menopausa (Ferin et al., 1974) e também os demonstrados em homens, como o de crescimento de barba e alguns hormônios (Halberg et al., 1985; Heckert, 1975; Procacci et al., 1972 e 1973).

É importante chamar a atenção para o fato de que após a instituição de condições constantes (nas variáveis cíclicas ambientais, tais como claro ou escuro, temperaturas quentes e frias) alguns ritmos biológicos continuam a recorrer com períodos que usualmente diferem, mesmo que levemente, mas com significância estatística, do período do ciclo ambiental ao qual ele está sincronizado. Este fato está amplamente documentado pelo menos para os ritmos circadianos e mais recentemente também para os circasseptanos (Sánchez de la Peña et al., 1989). Essa é a razão do emprego do prefixo *circa* (próximo) aplicado a todos eles. A persistência dos ritmos com períodos que não são exatamente a do ciclo geofísico externo serviram como uma das primeiras evidências de que os ritmos biológicos são constituídos e organizados internamente aos organismos. Dito de maneira diferente, são uma propriedade endôgena dos organismos vivos e a ritmicidade é uma característica hereditária espécie-específica (Hall e Rosbash, 1987 e 1988; Halberg et al., 1990; Marques, 1988).

3. Conceitos fundamentais da Cronobiologia

Como chamamos a atenção anteriormente, os ritmos biológicos podem ser observados pela inspeção dos dados experimentais brutos, sem auxílio de métodos matemáticos e/ou estatísticos. E assim o foram por muitos anos. Atualmente, no entanto, necessitamos de uma melhor descrição de suas características rítmicas. A Cronobiologia se preocupa exatamente com a caracterização de estruturas e a quantificação objetiva das características temporais das observações biológicas e pelo uso de modelos matemáticos para a análise de séries temporais. Parâmetros temporais são então obtidos com base em um ajuste de curvas por métodos de estatística inferencial. Com o uso de métodos apropriados visa atingir uma quantificação objetiva da estrutura temporal em elementos intracelulares, células, tecidos, órgãos, indivíduos e populações.

Em cada um destes elementos — população, indivíduo, órgão, tecido ou célula — algumas características básicas podem ser observadas e descritas, tais como a média (ou o MESOR - que é a média ajustada estatisticamente), o período, a acrofase e a amplitude. O período é a medida do intervalo médio entre duas repetições consecutivas. A acrofase é uma medida de localização temporal e é uma distância, expressa em unidade de tempo ou graus radianos, de um ponto de referência ao pico da função rítmica definida estatisticamente. A amplitude é a medida da extensão das alterações previsíveis, já que rítmicas (Benedito-Silva, 1988; Halberg et al., 1977; Halberg, 1980).

Muitos dos ritmos biológicos são adaptativos para a espécie e ajustáveis para os indivíduos. Servem nitidamente para ajustar o organismo a alterações previsíveis de seu meio ambiente (Halberg, 1960; Cloudsley-Thompson, 1961 e 1980; Kovalsky, 1972; Neumann, 1981). Os organismos refletem desse modo a sua origem e inserção planetária em sua sincronização rítmica com as alterações diárias, lunares e sazonais (Neumann, 1976a e 1981). Este fato é bem evidente se lembrarmos de fenômenos rítmicos tais como hibernação, reprodução e migração. É claro que com estes vários tipos de ajustamento apropriado (tais como sincronização de períodos, de fases e/ou acrofases e mesmo com variação de amplitude) os organismos se "preparam" ou já estão antecipadamente "preparados" para os desafios oriundos das alterações cíclicas de seu meio ambiente. De forma contrastante, um simples sistema de estímulo-resposta, deflagrado apenas no momento da alteração ambiental, poderia não ter tempo suficiente para induzir as alterações apropriadas em nível bioquímico, morfológico, fisiológico e comportamental, necessárias para atingir um determinado ajuste com o meio ambiente. Pelas mesmas razões os ritmos circanuais e circamarês são semelhantes aos ritmos circadianos em termos de sua possível função biológica — eles têm que promover a adaptação dos organismos às alterações de seu meio ambiente. Aparentemente os ritmos biológicos circalunares, circatrigintanos e circanuais parecem estar relacionados a uma melhor e/ou máxima eficiência dos ciclos sexuais, reprodução e sobrevivência da própria espécie (Aschoff, 1960; Daan e Aschoff, 1982; Halberg, 1960; Neumann, 1976a e b; Pittendrigh, 1960). Isto permitiria, por exemplo, a antecipação da época mais provável para o nascimento dos filhotes.

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

O conceito de sincronização é essencial para a apreciação da complexidade dos sistemas rítmicos como mostram, por exemplo, os resultados obtidos no sistema circadiano (Aschoff, 1960; Halberg, 1960; Pauly, 1983; Pittendrigh, 1960; Scheving, 1976). Podemos transferir, no entanto, as mesmas idéias básicas a todos os ritmos de outras frequências. Além do ciclo claro-escuro (dia-noite), vários outros fatores exógenos com ciclos diferentes das 24 h também têm influência, tais como ciclos anuais de temperatura, ou mesmo esquemas sociais, extremamente importantes no caso da espécie humana. Todos eles podem atuar como sincronizadores ou "zeitgbers", agentes de arrastamento dos ciclos (e indicadores temporais).

Um ponto importante a destacar é o de que no estado sincronizado, as funções rítmicas geralmente mostram uma relação temporal reprodutível, apesar de não rigidamente fixada; os ritmos são também internamente sincronizados em termos temporais mantendo uma relação de fases (relativas) entre si. Este fato significa que o organismo mostra um padrão de oscilação rítmica previsível — a chamada ordem temporal interna — para seus ritmos biológicos (Afeche, 1988; Aschoff, 1981; Moore-Ede e Sulzman, 1981; Moore-Ede et al., 1982).

Se as relações internas usuais entre as diversas variáveis bioquímicas e fisiológicas são alteradas, os ritmos descritos estão internamente dessincronizados. Uma dessincronização interna pode ocorrer tanto em um organismo isolado de suas condições ambientais sincronizadoras (isolamento temporal), ou mesmo no curso de ajustes do organismo a alterações na localização temporal do ciclo de sincronização (como por exemplo nas viagens rápidas através de várias zonas de tempo ou nos turnos alternantes de trabalho) (Fischer et al., 1989a e b; Folkard e Monk, 1985; Folkard et al., 1985).

Muitos exemplos de tais fenômenos são encontrados em experimentação animal em que há ajuste a ciclos invertidos de claro-escuro, ou mesmo ajuste a turnos alternantes de trabalho ou o próprio ajuste a novos ciclos sociais após os vôos transmeridianos (Ferreira, 1988; Menna-Barreto, 1988; Tenreiro et al., 1990). É importante destacar novamente que todas estas influências exógenas atuam como sincronizadores sobre ciclos endógenos, mesmo que tenham efeitos persistentes quando removidos. Esta situação em que o organismo mostra um ritmo endógeno, com período mais ou menos próximo ao daquele do sincronizador é conhecido como estado de ritmo em livre curso. Esta é

mais uma evidência de que os ritmos são de natureza endôgena e portanto provavelmente de origem genética.

O tamanho do período em condições de livre curso é característico do indivíduo e/ou da espécie (daí o fato de que as galinhas criadas em granjas e mantidas sob iluminação constante põem ovos 2 vezes ao dia, ou seja passam a exprimir apenas o seu ritmo em livre curso, que é menor do que 24 horas). Fica claro que do ponto de vista da adaptação o mecanismo de sincronização confere flexibilidade aos organismos em termos de relações com o meio ambiente (Aschoff, 1960; Halberg, 1960 e 1983; Pittendrigh, 1960).

Por outro lado os ritmos ultradianos, juntamente com os ciclos circadianos e infradianos (e mesmo outras frequências múltiplas dos ciclos endôgenos), podem ser vistos em um contexto maior envolvendo a modulação de várias frequências (Halberg, 1983a; Sánchez de la Peña et al., 1982 e 1983). Estas múltiplas influências e relações devem existir entre os mais variados sistemas bioquímicos e fisiológicos. As diferentes correlações temporais e a própria evolução de todo este conjunto de variações rítmicas poderia explicar ou mesmo ser o resultado dos ciclos de crescimento, desenvolvimento e envelhecimento da espécie, do indivíduo ou mesmo de estruturas biológicas (Menna-Barreto e Marques, 1990; Richardson, 1990; Samis, 1968; Samis e Capobianco, 1978).

4. Importância e futuro da Cronobiologia

A concepção de que os organismos vivos são sistemas essencialmente rítmicos leva à alteração de uma série de conceitos e traz a necessidade de alterações estruturais no ensino, medicina, trabalho e na própria organização social em geral (Halberg et al., 1973; Menna-Barreto e Marques, 1988; Montagner, 1983; Reinberg, 1978).

A Cronobiologia se propõe a estudar alterações estruturais acopladas a alterações temporais num contínuo espaço-tempo único. Devido ao uso, ao mesmo tempo, de diferentes métodos de diferentes disciplinas, deve ser vista necessariamente como uma disciplina integradora, sempre tendo um enfoque multidisciplinar (Halberg, 1969 e 1983; Pauly, 1983).

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

O conceito de que animais e plantas apresentam alterações morfológicas em níveis celulares, de organelas, histológicos e anatômicos, criaram os fundamentos para a constituição da cronomorfologia (Alov, 1959; Halberg, 1953; Mayersbach, 1967). Estes estudos em níveis moleculares, celulares e teciduais serão muito importantes em um futuro próximo para uma melhor compreensão das alterações moleculares que ocorrem em animais e plantas (Echave-Llanos, 1967; Mayersbach, 1967, 1981 e 1983).

Hã por outro lado, boas razões para acreditar que os mecanismos que estão envolvidos na ritmicidade biológica são o resultado de processos bioquímicos e biofísicos, estes, por sua vez, também essencialmente rítmicos (Halberg *et al.*, 1990; Mayersbach, 1981 e 1983). Desde que os padrões de ritmicidade têm uma base genética, como vimos anteriormente, é claro que a ritmicidade biológica deve ser o resultado de propriedades rítmicas ao nível molecular, envolvendo os ácidos nucleicos, as proteínas e os enzimas, sítios de controle e receptores ao nível das membranas biológicas (Ehret, 1960; Halberg *et al.*, 1990; Marques *et al.*, 1989; Mayersbach, 1983). Todos eles integrados, evidentemente, em redes metabólicas rítmicas. Hoje em dia é possível encontrar um grande número de resultados experimentais mostrando oscilações rítmicas nos parâmetros bioquímicos e biológicos, tais como no número de mitoses, síntese de DNA, RNA e mesmo de diferentes classes de RNA, além de vários enzimas envolvidas com os processos de transcrição e tradução do material genético (Halberg, 1983a; Halberg *et al.*, 1990; Marques *et al.*, 1989; Simpson, 1976).

Com a demonstração das variações rítmicas no nível de DNA e mesmo as diferentes respostas rítmicas à ação de drogas é possível organizar esquemas mais eficientes de intervenção farmacológica e terapêutica — objetivo maior da cronofarmacologia — sobre algumas doenças, principalmente quando envolve drogas com altos índices de efeitos colaterais, como as usadas hoje em dia em oncologia (Halberg, 1983a; Hrushesky, 1985; Levi, 1985; Moore-Ede *et al.*, 1983b; Reinberg, 1976; Scheving *et al.*, 1983).

Apenas recentemente a medicina começou a aceitar o princípio de que os animais e o homem são sistemas essencialmente rítmicos. Este fato tem se constituído em uma importante influência para a medicina clínica, saúde pública e medicina preventiva, alterando o

conceito de normalidade e anormalidade em saúde e doença (Minors, 1985; Moore-Ede et al., 1982; Moore-Ede et al., 1983a e b; Reinberg e Smolensky, 1983; Smolensky, 1981). Impõe-se necessariamente uma revisão do conceito de constância do meio interno e dos sistemas fisiológicos (homeostasia, Cannon, 1929), eixo central da educação médica, desde os tempos de Claude Bernard (Halberg, 1967; Menna-Barreto e Marques, 1988; Reinberg, 1977 e 1983a).

Os métodos ritmométricos podem fornecer os meios para uma detecção precoce de doenças e uma especificação temporal precisa para um melhor tratamento clínico e/ou farmacológico. A otimização temporal é particularmente importante para tratamentos com drogas anti-hipertensivas, antiasmáticas e mesmo quimioterápicos de forma geral (Hrushesky, 1985; Levi, 1985; Reinberg, 1983a).

Os estudos de processos de envelhecimento e senilidade têm demonstrado que estes implicam em alterações de vários ritmos biológicos. Estas informações podem fornecer em um futuro bastante próximo um melhor tratamento para as doenças dos idosos (Samis, 1968; Samis e Capobianco, 1978; Richardson, 1990), justamente na medida que os processos de envelhecimento forem melhor compreendidos.

Os métodos ritmométricos podem ajudar também na monitoração da saúde do trabalhador e na avaliação mais adequada do desempenho, seja nos esquemas de trabalho ou mesmo no planejamento escolar, objetivando um melhor rendimento nas atividades e no desempenho. Ao mesmo tempo pode ajudar na compreensão e prevenção da ocorrência de acidentes, melhor desempenho através da otimização de esquemas de trabalho temporalmente melhor organizados. É evidente que todos estes fatos são importantes tanto para a saúde dos trabalhadores, quanto para a segurança e produtividade, sejam estes aferidos em níveis médicos, econômicos ou sociais (Halberg et al., 1986; Hildebrandt, 1976).

A importância dos ritmos pode ser ilustrada também pelo uso e administração de drogas tóxicas a animais em diferentes horas do dia ou da noite. Dependendo da droga utilizada e do horário em que isto ocorre, pode significar a sobrevivência ou a morte do animal. A mesma dose pode ser absolutamente ineficiente em um certo momento, ou então significar a morte se aplicada em outro momento (Halberg, 1969 e 1983; Reinberg, 1976 e 1983a).

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

Diferenças dramáticas acontecem também na ingestão e absorção de nutrientes. Em diferentes momentos, variáveis biológicas dos diversos sistemas fisiológicos utilizarão os nutrientes de maneira distinta. A eficiência da metabolização dos alimentos depende claramente da fase particular do sistema rítmico em que o alimento é disponível (Halberg, 1983b; Reinberg, 1974 e 1983b). A temporização destes fatores nutricionais terão por sua vez um efeito importante para a manutenção da saúde, indicando mais uma vez que diferentes estilos de vida poderiam também ser otimizados, tanto por uma temporização nutricional quanto, provavelmente, através também de uma temporização seja do desempenho físico, seja de exercícios (Brown e Graeber, 1982; Colquhoun, 1971; Shephard, 1984).

A organização temporal da matéria viva revela-se assim um campo vasto de conhecimentos novos e conseqüências importantes sobre o nosso modo de estudar e manipular a vida. Quando olhamos para nossa espécie, por exemplo, acreditamos que uma reflexão criteriosa e profunda sobre os inúmeros esquemas temporais aos quais somos submetidos seja uma necessidade hoje. Essa reflexão exigirá propostas de intervenção e em muitos casos precisaremos desmanchar algumas "armadilhas temporais", boa parte delas criadas por nós mesmos.

5. Referências Bibliográficas

- Afeche, S.C. (1988). Ordem temporal interna. In: J. Cipolla-Neto, N. Marques e L. Menna-Barreto (eds.) **Introdução ao Estudo da Cronobiologia**. São Paulo, Icone Editora e EDUSP, p.46-50.
- Alov, I.A. (1959). The mechanism of the diurnal periodicity of mitosis. **Bull. Exp. Biol. Med.**, 48:1418-1423.
- Aschoff, J. (1960). Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. **Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.**, 25:11-28.
- Aschoff, J. (ed.) (1981a). **Handbook of Behavioral Neurobiology, vol. 4, Biological Rhythms**. New York/London, Plenum Press, 563p.
- Aschoff, J. (1981b). Annual rhythms in man. In: J. Aschoff (ed.) **Handbook of Behavioral Neurobiology, vol. 4, Biological Rhythms**. New York/London, Plenum Press, p.475-487.
- Benedito-Silva, A.A. (1988). Metodologia de análise matemática e estatística dos ritmos biológicos. In: J. Cipolla-Neto, N. Marques e L. Menna-Barreto (eds.) **Introdução ao Estudo da Cronobiologia**. São Paulo, Icone Editora e EDUSP, p.50-63.

- Benedito-Silva, A.A. (1990). COSANA: a 16-bits microcomputer program for biological rhythms. Submetido a publicação.
- Brown, F.C. e Graeber, R.C. (eds.) (1982). **Rhythmic Aspects of Behavior**. New Jersey, Lawrence Erlbaum Assoc. Publ., 483p.
- Burns, E.R. (1975). Chronobiology. *Pavlov J. Biol. Sci.*, 10:161-185.
- Cannon, W.B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.*, 9:399-431.
- Cipolla-Neto, J.; Marques, N. e Menna-Barreto, L. (eds.) (1988). **Introdução ao Estudo da Cronobiologia**. São Paulo, Icone Editora e EDUSP, 270p.
- Cloudsley-Thompson, J.L. (1961). **Rhythmic Activity in Animal Psychology and Behaviour**. New York, Academic Press, 236p.
- Cloudsley-Thompson, J.L. (1980). **Biological Clocks. Their Function in Nature**. London, Weidenfeld & Nicolson, 138p.
- Colquhoun, W.P. (ed.) (1971). **Biological Rhythms and Human Performance**. London, Academic Press, 283p.
- Cornélissen, G.; Halberg, E.; Halberg, F.; Halberg, J.; Sampson, M.; Hillman, D.; Nelson, W.; Sánchez de la Peña, S.; Wu, J.; Delmore, P.; Marques, N.; Marques, M.D.; Fernandez, J.; Hermida, R.C.; Guillaume, F. e Carandente, F. (1989). Chronobiology: a frontier in biology and medicine. *Chronobiologia*, 16:383-408.
- Daan, S. e Aschoff, J. (1982). Circadian contributions to survival. In: J. Aschoff, S. Daan e G. Groos (eds.) **Vertebrate Circadian Systems**. Berlin/Heidelberger, Springer-Verlag, p.305-321.
- Echave-Llanos, J.W.; Bade, E.G. e Badran, A.F. (1967). Circadian rhythms in growth processes. In: H. von Mayerbasch (ed.) **The Cellular Aspects of Biorhythms**. Heidelberger, Springer, p.175-180.
- Ehret, C.F. (1960). Action spectra and nucleic acid metabolism in circadian rhythms at the cellular level. **Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.**, 25:149-158.
- Farner, D.S. (1985). Annual rhythms. *Ann. Rev. Physiol.*, 47:65-82.
- Ferin, M.; Halberg, F.; Richart, R.M. e Wiele, R.L.V. (eds.). **Biorhythms and Human Reproduction**. New York, John Wiley & Sons, 665p.
- Ferreira, L.L. (1988). Aplicações da cronobiologia na organização do trabalho humano. In: J. Cipolla-Neto, N. Marques e L. Menna-Barreto (eds.) **Introdução ao Estudo da Cronobiologia**. São Paulo, Icone Editora e EDUSP, p.233-252.
- Fischer, F.M.; Benedito-Silva, A.A.; Marques, N.; Abdalla, D.S.; Hirata, M.; Moreno, C.R. de C.; Cipolla-Neto, J. e Menna-Barreto, L. (1989a). Biological Aspects and self-evaluation of shiftwork adaptation. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 61:379-384.

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

- Fischer, F.M.; Benedito-Silva, A.A.; Marques, N.; Abdalla, D.S.; Hirata, M.; Moreno, C.R. de C.; Cipolla-Neto, J. e Menna-Barreto, L. (1989b). Rhythmic Aspects and self-evaluation of shiftwork adaptation. In: W. Rohmen e H. G. Wenzel (eds.) **Studies in Industrial Organizational Psychology** vol. 8, Proceedings of the Int. Symposium on Different Aspects of Performance, Dortmund, 1988. Frankfurt, Peter Lang, p.139-149.
- Follett, B.K. e Follett, D.E. (eds.) (1981). **Biological Clocks in Seasonal Reproductive Cycles**. New York, John Wiley & Sons, 288p.
- Folkard, S. e Monk, T.H. (eds.) (1985). **Hours of Work - Temporal Factors in Work Scheduling**. Chichester, John Wiley, 327p.
- Folkard, S.; Minors, D.S. e Waterhouse, J.M. (1985). Chronobiology and shift work: current issues and trends. **Chronobiologia**, 12:31-54.
- Garfield, E. (1988). Chronobiology: an internal clock for all seasons. Part 1. The development of the sciences of biological rhythms. **Current Contents**, 31(1):3-8.
- Halberg, F. (1953). Some physiological and clinical aspects of 24-h periodicity. **J. Lancet**, 73:20-31.
- Halberg, F. (1959). Physiologic 24-hour periodicity: general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. **Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsh.**, 10:225-296.
- Halberg, F. (1960). Temporal coordination of physiologic function. **Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.**, 25:289-310.
- Halberg, F. (1967). Claude Bernard and the "extreme variability of the internal milieu". In: F. Grande e M.G. Visscher (eds.) **Claude Bernard and Experimental Medicine**. Cambridge, Mass., Schenkman Publ. Company, p.193-210.
- Halberg, F. (1969). Chronobiology. **Ann. Rev. Physiol.**, 31:675-725.
- Halberg, F. (1973). Chronobiology and its promise for health care and environmental integrity. **Int. J. Chronobiology**, 1:10-14.
- Halberg, F. (1980). Chronobiology: methodological problems. **Acta med. rom.**, 18:399-440.
- Halberg, F. (1983a). Quo vadis basic and clinical chronobiology: promise for health maintenance. **Am. J. Anat.**, 168:543-594.
- Halberg, F. (1983b). Chronobiology and nutrition. **Contemporary Nutrition**, 8:1-2.
- Halberg, F. e Ahlgren, A. (1979). Chronobiology 1979. **Int. J. Chronobiol.**, 6:145-162.
- Halberg, F.; Engeli, M.; Hamburger, C. e Hillman, D. (1965). Spectral resolution of low-frequency, small amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid: probable androgen-induced circaseptan desynchronization. **Acta Endocrinol.**, 50(Suppl. 103):5-54.

- Halberg, F.; Halberg, J.; Halberg, Fr. e Halberg, E. (1973). Reading, "riting", "rhythmic" and rhythms: a new "relevant" "R" in the educative process. **Perspect. Biol. Med.**, 17:128-141.
- Halberg, F.; Carandente, F.; Cornélissen, G. e Katinas, G.S. (1977). Glossary of chronobiology. **Chronobiologia**, 4, Suppl. 1, 189p.
- Halberg, F.; Halberg, E.; Halberg, Francine e Halberg, J. (1985). Circaseptan (about 7-day) and circasemiseptan (about 3.5-day) rhythms and contributions by Ladislav Dērer. 1. General methodological approach and biological aspects. **Biología (Bratislava)**, 40:1119-1141.
- Halberg, F.; Reale, L. e Tarquini, B. (eds.) (1986). **Chronobiologic Approach to Social Medicine**. Roma, Istituto Italiano di Medicina Sociale, 791p.
- Halberg, F.; Halberg, E.; Halberg, Francine e Halberg, J. (1986). Circaseptan (about 7-day) and circasemiseptan (about 3.5-day) rhythms and contributions by Ladislav Dērer. 2. Examples from botany, zoology and medicine. **Biologia (Bratislava)**, 41:233-252.
- Halberg, F.; Marques, N.; Cornélissen, G.; Bingham, C.; Sánchez de la Peña, S.; Halberg, J.; Marques, M.; Junyi, W. e Halberg, E. (1990). Circaseptan biologic time structure reviewed in the light of contributions by Laurence K. Cutkomp and Ladislav Dērer. **Acta entomológica boemoslovaca**, 87:1-29.
- Hall, J.C. e Rosbash, M. (1987). Genetic and molecular analysis of biological rhythms. **J. Biol. Rhythms**, 2:153-178.
- Hall, J.C. e Rosbash, M. (1988). Mutations and molecules influencing biological rhythms. **Annual Rev. Neurosci.**, 11:373-393.
- Heckert, H. (1975). Monthly sexual periodicity in the male. **Chronobiologia**, 2(Suppl. 1):29.
- Hildebrandt, G. (1976). Outline of chronohygiene. **Chronobiologia**, 3:113-127.
- Hipócrates (1840, 1844). Hipócrates, obras completas, versão em francês de E. Littré, vol. 2 e vol. 4. Paris, Bailliere, p.13, 169, 181, 437, 443, 449 e 465.
- Hrushesky, W.J.M. (1985). Circadian timing of cancer chemotherapy. **Science**, 228:73-75.
- Kalmus, H. (1988). The history and philosophy of chronobiology. **J. Interdiscipl. Cycle Res.**, 19:227-234.
- Kovalsky, V.V. (1972). Ecological significance of daily, seasonal and tidal rhythms. **J. Interdiscipl. Cycle Res.**, 3:151-165.
- Levi, F. (1985). Chronobiology and cancer. **Sem. Hôp. (Paris)**, 61:2993-2997.
- Luce, G.G. (1971a). **Biological Rhythms in Human and Animal Physiology**. New York, Dover Publ. Inc., 183p.

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

- Luce, G.G. (1971b). **Body Time - Physiological Rhythms and Social Stress.** Pantheon Books, 394p.
- Marques, M.D.; Marques, N.; Menna-Barreto, L.; Benedito-Silva, A.A. e Cipolla-Neto, J. (1989). Ritmos da vida. *Ciência Hoje*, 10(58): 42-49.
- Marques, N. (1988). A genética dos ritmos biológicos. *Ciência Hoje*, 7(39):16.
- Marques, N.; Sánchez de la Peña, S.; Mushiya, T.; Ungar, F. e Halberg, F. (1989). Infradian modulation of liver nucleic acid and lipid content of adult female Lewis/S rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 22:1479-1483.
- Mayersbach, H. von (ed.) (1967). **The Cellular Aspects of Biorhythms.** Heidelberg, Springer-Verlag, 198p.
- Mayersbach, H. von (1981). Chronobiological aspects in histochemistry. In: W. Graumann e K. Neumann (eds.) **Handbuch der Histochemie**, Bd 1, Teil 4. Stuttgart, G. Fischer.
- Mayersbach, H. von (1983). An overview of the chronobiology of cellular morphology. In: A. Reinberg e M.H. Smolensky (eds.) **Biological Rhythms and Medicine.** New York/Berlin, Springer-Verlag, p.47-78.
- Menna-Barreto, L. (1988). Aplicações de cronobiologia na análise do desempenho humano. In: J. Cipolla-Neto, N. Marques e L. Menna-Barreto (eds.) **Introdução ao Estudo da Cronobiologia.** São Paulo, Icone Editora e EDUSP, p.225-232.
- Menna-Barreto, L. e Marques, N. (1988). Cronobiologia e homeostasia. In: J. Cipolla-Neto, N. Marques e L. Menna-Barreto (eds.) **Introdução ao Estudo da Cronobiologia.** São Paulo, Icone Editora e EDUSP, p.253-258.
- Menna-Barreto, L. e Marques, N. (1990). Desenvolvimento dos ritmos biológicos. In: S.M.L. Garcia e E.A. Jeckel-Neto (eds.) **Embriologia.** Porto Alegre, Editora Artes Médicas, in press.
- Minors, D.S. (1985). Chronobiology - its importance in clinical medicine (editorial review). *Clin. Sci.*, 69:369-376.
- Minors, D.S. e Waterhouse, J.M. (1981). **Circadian Rhythms and the Human.** Bristol, John Wright, 332p.
- Montagner, H. (1983). **Les Rythmes de L'Enfant et de L'Adolescent: Ces Jeunes en Mal des Temps et D'Espace.** Paris, Stock/Laurence Pernoud, 527p.
- Moore-Ede, M.C. e Sulzman, F.M. (1981). Internal temporal order. In: J. Aschoff (ed.) **Handbook of Behavioral Neurobiology**, vol. 4. **Biological Rhythms.** New York/London, Plenum Press, p.215-241.
- Moore-Ede, M.C.; Sulzman, F.M. e Fuller, C.A. (1982). **The Clocks Time Us. Physiology of the Circadian Timing System.** Cambridge, Mass., Harvard University Press, 448p.

M. MARQUES et al.

- Moore-Ede, M.C.; Czeisler, C.A. e Richardson, G.S. (1983a). Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers. **New England J. Med.**, 309:469-476.
- Moore-Ede, M.C.; Czeisler, C.A. e Richardson, G.S. (1983b). Circadian timekeeping in health and disease. Part 2. Clinical implications of circadian rhythmicity. **New England J. Med.**, 309:530-536.
- Neumann, D. (1976a). Adaptations of chironomids to intertidal environments. **Annual Rev. Entomology**, 21:387-414.
- Neumann, D. (1976b). Entrainment of a semi-lunar rhythm. In: P.J. de Coursey (ed.) **Biological Rhythms in the Marine Environment**. Columbia, University of South Carolina Press, p.115-128.
- Neumann, D. (1981). Tidal and lunar rhythms. In: J. Aschoff (ed.) **Handbook of Behavioral Neurobiology**, vol. 4. **Biological Rhythms**. New York/London, Plenum Press, p.475-487.
- Pauly, J.E. (1983). Chronobiology: anatomy in time. **Amer. J. Anat.**, 168:365-388.
- Pengelley, E.T. (1974). **Circannual Clocks - Annual Biological Rhythms**. New York, Academic Press, 523p.
- Pittendrigh, C.S. (1960). On temporal organization in living systems. **Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.**, 25:159-182.
- Procacci, P.; Buzzelli, G.; Passeri, I.; Sassi, R.; Volgelin, M.R. e Zoppi, M. (1972). Studies on the cutaneous pricking pain threshold in man, circadian and circatrigintan changes. **Res. Clin. Stud. Headache**, 3:260-276.
- Procacci, P.; Moretti, R.; Zoppi, M.; Cappelletti, C. e Volgelin, M.R. (1973). Rythmes circadiens et circatrigintidiens du senil de la douleur cutanée chez l'Homme. **Bulletin du GERB**, 5:65-75.
- Reinberg, A. (1974). Chronobiology and nutrition. **Chronobiologia**, 1:22-27.
- Reinberg, A. (1976). Advances in chronopharmacology. **Chronobiologia**, 3:151-166.
- Reinberg, A. (1977). **Des Rythmes Biologiques a la Chronobiologie**. Paris, Gauthier-Villars, 152p.
- Reinberg, A. (1983a). Clinical chronopharmacology: an experimental basis for chronotherapy. In: A. Reinberg e M.H. Smolensky (eds.) **Biological Rhythms and Medicine**. New York, Springer-Verlag, p.211-263.
- Reinberg, A. (1983b). Chronobiology and nutrition. In: A. Reinberg e M.H. Smolensky (eds.) **Biological Rhythms and Medicine**. New York, Springer-Verlag, p.265-300.

RITMOS BIOLÓGICOS E A CRONOBIOLOGIA

- Reinberg, A. e Smolensky, M.H. (eds.) (1983a). **Biological Rhythms and Medicine**. New York, Springer-Verlag, 318p.
- Reinberg, A. e Smolensky, M.H. (1983b). Introduction to chronobiology. In: A. Reinberg e M.H. Smolensky (eds.) **Biological Rhythms and Medicine**. New York, Springer-Verlag, p.1-21.
- Richardson, G.S. (1990). Circadian rhythms and aging. In: E.L. Schneider e J.W. Rowe (eds.) **Handbook of the Biology of Aging**, Third Edition. Academic Press, p.275-305.
- Sacrobosco, I. (1949). **Textus de Sphaera**, versão inglesa de L. Thorndyke. Chicago, University Chicago Press, p.95.
- Samis, H.V. (1968). Aging: the loss of temporal organization. **Persp. Biol. Med.**, 12:95-102.
- Samis Jr., H.V. e Capobianco, S. (1978). **Aging and Biological Rhythms**. New York, Plenum Press, 352p.
- Sánchez de la Peña, S.; Halberg, F. e Ungar, F. (1982). Pineal chronomodulation - the feed-sideward. **Clin. Chem. Newsletter**, 2:129-130.
- Sánchez de la Peña, S.; Halberg, F.; Ungar, F.; Haus, E.; Lakatua, D.; Scheving, L.E.; Sánchez, E. e Vecsi, P. (1983). Circadian pineal modulation of pituitary effect on murine corticosterone in vitro. **Brain Res. Bull.**, 10:559-565.
- Sánchez de la Peña, S.; Halberg, F.; Galvagno, A.; Montalbini, M.; Follini, S.; Wu, J.; Degioanni, J.; Kutyna, F.; Hillman, D.C.; Kawabata, Y. e Cornelissen, G. (1989). Circadian and circaseptan (about 7-day) free-running physiologic rhythms of a woman in social isolation. **Proc. 2nd. Ann. IEEE Symp. on Computer-Based Systems**, Minneapolis, June 26-27, 1989. Washington DC, Computer Society Press, p.273-278.
- Scheving, L.E. (1976). The dimension of time in biology and medicine - Chronobiology. **Endeavour**, 35:66-72.
- Scheving, L.E.; Pauly, J.E.; Tsai, T.H. e Scheving, L.A. (1983). Chronobiology of cell proliferation. Implications for cancer chemotherapy. In: A. Reinberg e M.H. Smolensky (eds.) **Biological Rhythms and Medicine**. New York, Springer-Verlag, p.79-130.
- Shephard, R.J. (1984). Sleep, biorhythms and human performance. **Sports Medicine**, 1:11-37.
- Simpson, H.W. (1976). A new perspective: chronobiochemistry. **Essay Med. Biochem.**, 2:115-187.
- Smolensky, M.H. (1983). Aspects of human chronopathology. In: A. Reinberg e M.H. Smolensky (eds.) **Biological Rhythms and Medicine**. New York, Springer-Verlag, p.131-209.

M. MARQUES et al.

Tenreiro, S.Q.; Fischer, F.M.; Benedito-Silva, A.A.; Marques, N.; Moreno, C.R. de C. e Menna-Barreto, L. (1990). Sleep fragmentation during shiftwork: possible role in adaptation. In: G. Costa, G. Cesana, K. Kogi e A. Wedderburn (eds.) **Studies in Industrial and Organizational Psychology**, vol. 10. Proceedings of the IX Int. Congress on Night and Shift Work, Verona, Italy, 1989. Frankfurt Main, Peter Lang, p.630-635.